

Cribado del cáncer de próstata

M. Marzo Castillejo^a, P. Cierco Peguera^b y X. Bonfill Cosp^c

Definición del problema

¿Está justificado el cribado del cáncer de próstata?

Síntesis de las evidencias

El cáncer de próstata es un problema de salud importante y todavía hoy existe un fuerte debate sobre los beneficios y riesgos de su detección precoz¹.

Epidemiología

Las estimaciones de la International Agency for Research of Cancer (IARC)² indican que en 1996 se diagnosticaron en España 8.348 cánceres de próstata, lo cual representa una tasa bruta de 43,14 por 100.000 varones y una tasa ajustada por población mundial de 22,5, muy inferiores a las de otros países (tabla 1).

En España, al igual que en la mayoría de países europeos, la incidencia está aumentando², mientras que en Estados Unidos, tras el importante aumento detectado en la década de los ochenta, ha disminuido durante la última década. La tendencia negativa que se aprecia en Estados Unidos es atribuible a la detección precoz con antígeno prostático específico (APE)⁴ y refleja más la prevalencia de la enfermedad que su incidencia. Sin embargo, la prevalencia real del cáncer de próstata es difícil de determinar, ya que las necropsias indican que un 30% de los varones mayores de 50 años presentan un cáncer de próstata no conocido.

En 1996, en España las defunciones por esta causa fueron 5.278 (tasa ajustada de 13,17 por 100.000 varones)². Esta tasa no es muy inferior a la de otros países (tabla 1), lo que podría explicar que, a pesar de las determinaciones de APE, sólo un grupo de tumores son clínicamente significativos y de mal pronóstico. La tendencia de la mortalidad en España es estable, mientras que en algunos países europeos y en Estados Unidos en los últimos años se empieza a observar una disminución².

Los factores de riesgo implicados en el cáncer de próstata son⁴:

Edad. Más de un 75% de los cánceres de próstata se diagnostican en personas mayores de 65 años.

Puntos clave

Pregunta

- ¿Está justificado el cribado del cáncer de próstata?

Respuesta

- Todavía no se ha demostrado el posible beneficio del cribado del cáncer de próstata. El cribado con TR, APE o ETR* no ha demostrado reducción de la mortalidad y no está recomendado.
- La mayoría de las veces el cribado no distingue entre tumor de crecimiento lento, que no causaría daños, y tumor de mal pronóstico.
- El APE permite detectar un cáncer de próstata asintomático y aumenta la probabilidad de supervivencia e incluso su curación.
- Si se conociera mejor la efectividad del tratamiento, quizás habría menos debate sobre la justificación del cribado.
- Los resultados de los ensayos clínicos (ERSPC y PLCO)* podrían demostrar si el cribado del cáncer de próstata reduce la mortalidad. No obstante, pueden dificultarlo los resultados hasta ahora disponibles, los diferentes protocolos establecidos, la contaminación del grupo control y la no protocolización del tratamiento.
- En la práctica clínica, para la detección de un cáncer de próstata clínicamente significativo en pacientes sanos y con una esperanza de vida superior a 10 años, el TR es innecesario, siendo válido un APE aislado (3 ng/ml).
- La decisión de solicitud de un APE, por parte del médico o del propio paciente, ha de ir precedida de una rigurosa información acerca de los beneficios y riesgos del cribado y del tratamiento, para que los pacientes puedan tomar decisiones informadas.

*APE: antígeno específico prostático; ERSPC: European Randomized Study of Prostate Cancer; PLCO: Prostate, Lung, Ovary trial of the National Cancer Institute de Estados Unidos; TR: tacto rectal, y ETR: ecografía transrectal.

^aTécnico de salud del Instituto Catalán de la Salud. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) y Centro Cochrane Iberoamericano. ^bABS Florida Sud. Instituto Catalán de la Salud. Barcelona. Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS). ^cServicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Centro Cochrane Iberoamericano.

Correspondencia: Mercè Marzo Castillejo.
Centro Cochrane Iberoamericano. Casa de Convalecencia.
C/ Sant Antoni M. Claret, 171. 08041 Barcelona.
Correo electrónico: mmarzoc@papps.org

TABLA 1
Incidencia y mortalidad por cáncer de próstata. España, Europa y Estados Unidos. Tasas ajustadas por 100.000 varones, 1996

	Incidencia		Mortalidad	
	Tasa bruta	Tasa ajustada	Tasa bruta	Tasa ajustada
Alemania	87,1	52,50	29,97	16,95
Austria	83,73	48,66	29,5	14,35
Bélgica	99,64	55,47	34,66	17,48
Dinamarca	52,89	28,34	40,19	19,72
España	43,14	22,50	27,28	13,17
Finlandia	106,89	68,46	31,35	18,76
Francia	93,95	54,07	33,09	16,58
Grecia	39,97	18,91	22,10	9,65
Holanda	86,75	56,75	32,01	18,65
Irlanda	63,99	45,44	29,05	18,55
Italia	48,26	23,55	23,75	10,66
Portugal	62,86	34,70	34,13	15,59
Reino Unido	72,32	37,17	38,87	17,86
Suecia	133,11	63,58	53,18	21,09
Estados Unidos*	116,6	136,97	26,3	15,8

Tomada de EUCAN 1996. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union. <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>

*INHATA3.

Historia familiar. Un 25% de los varones diagnosticados de cáncer de próstata presentan historia familiar. Una persona con familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata tiene 2-3 veces mayor riesgo de manifestar la enfermedad.

Genética. La herencia es responsable de un 10% de los cánceres de próstata. Normalmente se diagnostica antes de los 50 años y en un estadio más avanzado.

Raza. Los varones de raza negra presentan mayor riesgo.

Dieta. Una dieta rica en grasa se ha asociado a mayor riesgo.

Métodos de cribado poblacional

Tacto rectal (TR). Es un método subjetivo que requiere entrenamiento y experiencia y es mal aceptado por la población. Sólo permite palpar la zona lateral y posterior de la glándula. Como método de cribado poblacional ha sido investigado en 2 estudios aleatorizados y la detección de cáncer en la población cribada fue del 1,1-2,4%, con unos valores predictivos positivos (VPP) del 28%^{5,6}. El TR no es aceptado como único método de cribado y ningún estudio ha demostrado su influencia en la mortalidad.

Ecografía transrectal (ETR). El examen de la próstata con ETR consume numerosos recursos y requiere mucho entrenamiento. Las diferentes tasas de sensibilidad y especificidad referidas reflejan la incertidumbre de esta técnica. Sus VPP son bajos, debido a que no puede diferenciar entre nódulo benigno y maligno.

No existe evidencia de que su uso como método de cribado mejore la mortalidad³. Su principal indicación es sólo como exploración diagnóstica.

Antígeno del APE. El APE es una glucoproteína órgano-específica, pero no cáncer-específica, por lo que un valor elevado también puede indicar⁴ hiperplasia benigna de próstata (HBP), retención urinaria, prostatitis, masaje prostático, eyaculación, y presentarse después de cistoscopia, biopsia o sondaje vesical. Debemos considerar asimismo que a los 6 meses de tratamiento con finasterina, el APE puede disminuir hasta un 50%.

Un valor de APE de 4,0 ng/ml se ha utilizado tradicionalmente como límite superior de normalidad del test. Con este punto de corte, la sensibilidad es inferior al 80%⁷ y su VPP no superior al 32%. Otras técnicas utilizadas para mejorar la precisión del APE^{3,4} son:

– **APE específico según edad:** fijar el límite del APE en 2,5 ng/ml en personas jóvenes permite diagnosticar más cánceres. Establecer el valor en 6,5 ng/ml en personas mayores permite disminuir el número de falsos positivos y evita biopsias innecesarias. Sin embargo, no existe evidencia de que los rangos de referencia específicos por edad sean útiles en la detección precoz de este cáncer.

– **Velocidad del APE:** la tasa de crecimiento del APE a lo largo del tiempo es mayor en pacientes con cáncer. No obstante, las controversias de los diversos estudios limitan su utilización.

– **Densidad APE:** relaciona la concentración del PSA en sangre y el volumen de la glándula prostática. Un ratio > 0,15 indica cáncer y < 0,15 patología benigna. No existen estudios que apoyen su efectividad.

– **Porcentaje de APE libre:** el PSA se une a la antitripsina sanguínea de los pacientes con cáncer en mayor medida que en los pacientes con HBP, 90% y 70%, respectivamente. Por lo tanto, la proporción de APE libre en relación al APE total es menor en el cáncer de próstata. La medición del APE libre puede reducir el número de biopsias innecesarias en pacientes con APE entre 4 y 10 ng/ml, con una mínima pérdida de la sensibilidad para la detección del cáncer.

El beneficio del cribado del cáncer de próstata con APE todavía no se ha demostrado. Actualmente se dispone de los resultados de un ensayo clínico controlado y están en curso otros dos, cuyos resultados en términos de reducción de la mortalidad no estarán disponibles antes de 2005-2009.

Quebec Prospective Randomized Controlled Trial⁸. Se inició en 1989. Población diana de 46.193 varones de 45-80 años. Test de cribado: APE (3 ng/ml) y TR. Resultados: en el grupo de estudio hay mayor reducción de la mortalidad; no obstante, sólo un

**TABLA
2** **Recomendaciones sobre el cribado
de cáncer de próstata**

No recomiendan el cribado

U.S. Preventive Services Task Force, 1996¹⁴
Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (INHATA),
proyecto de colaboración, 1999³

Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)
de la semFYC, 1999¹⁶

Informe para la Associació Espanyola contra el Càncer

Health Services Utilization and Research Commission de Canadá, 2000

The NHS Prostate Cancer Programme, 2000¹⁸

American College of Physicians⁴
American Society of Internal Medicine⁴

A favor del cribado

American Cancer Society⁴

American Urological Association⁴

Otros

Revisión Cochrane¹⁹

El cribado con TR, marcadores tumorales (p. ej., APE) o ETU no es recomendado
No se recomienda el cribado poblacional debido a la falta de evidencia sobre sus
beneficios y al importante riesgo de efectos adversos secundarios al tratamiento

No existe evidencia científica para recomendar el cribado sistemático del cáncer de
próstata en las personas asintomáticas
A los pacientes que soliciten cualquiera de las pruebas de cribado se les deberá
proporcionar información rigurosa
Sería recomendable practicar el estudio adecuado a todo paciente con sintomatología
urinaria susceptible de cáncer de próstata para realizar un diagnóstico precoz y un
tratamiento adecuado en los estadios iniciales en que el pronóstico de la enfermedad
mejora

De momento no parece recomendable el cribado del cáncer de próstata

El test de APE no se debería utilizar para cribar a ningún paciente de cualquier edad
asintomático

El cribado poblacional se introducirá si y cuando las técnicas de cribado y tratamiento
estén suficientemente desarrolladas
Los varones incluidos en el Prostate Cancer Risk Management Programme deben
disponer de una información detallada del APE
Cualquier paciente remitido al especialista debería ser diagnosticado en 2 semanas

La decisión del cribado ha de ser individualizada y con información al paciente*

Población general: APE + TR anual. A partir de los 50 años y siempre que la esperanza
de vida sea superior a 10 años y con información al paciente
Personas con riesgo: a partir de los 45 años y con información al paciente*

Población general: APE + TR anual. A partir de los 50 años y siempre que la esperanza
de vida sea superior a 10 años y con información al paciente*
Personas con riesgo: 40-50 años y con información al paciente*

Protocolo. Revisión en fase de realización

23% de los pacientes asignados al grupo de estudio aceptaron
participar y las comparaciones con el grupo control no quedan
apoyadas por una correcta asignación aleatoria.

*European Randomized Study of Prostate Cancer (ERSPC)*⁹. Se
inició en 1994. *Población diana*: 190.000 varones de 55-75 años.
La aleatorización difiere en los 7 países participantes. *Test de
cribado en el primer protocolo*: APE 4 ng/ml (en la fase piloto 10
ng/ml) + TR. *Protocolo actual*: APE (3 ng/ml). *Intervalo*: cada 4
años. *Resultados disponibles*:

– En el grupo de estudio se han diagnosticado 8 veces más cán-
ceres, la proporción de metástasis es 8 veces menor y se estima
que existe un sobrediagnóstico un 16% superior que en el gru-
po control¹⁰.

– Cuando el objetivo es detectar el cáncer de próstata clínica-
mente significativo, el 94,7-100% de los TR son innecesarios.
El APE aislado es válido como test de cribado inicial¹¹.

– Cuando se utiliza un nivel de APE de 4 ng/ml, se requieren 4
biopsias para diagnosticar un cáncer, y cuando éste es de 3

ng/ml se requieren 5 biopsias para diagnosticar un cáncer¹⁰.

– Un 50% de los cánceres que presentan un APE de 2-4 ng/ml,
y no exceden de la cápsula, tienen una puntuación en la escala
de Gleason ≥ 7 , lo cual representa un factor pronóstico adverso.
El 27% de los cánceres diagnosticados en el primer cribado son
incurables¹⁰.

*PLCO (Prostate, Lung, Colon, Ovary) trial of the National Can-
cer Institute de EEUU*¹². Se inició en 1993. *Población diana*:
74.000 varones de 55-74 años, de 10 centros, a los que en los
3 años anteriores no se hubiera realizado un APE. *Test de cri-
bado*: APE + TR. *Intervalo*: cada 5 años. *Resultados*: no dispo-
nibles.

La biopsia como prueba de referencia (gold standard). La confir-
mación histológica mediante biopsia se considera el estándar de
referencia. Sin embargo, las biopsias se realizan sólo cuando las
pruebas descritas anteriormente son sospechosas de cáncer y,
por lo tanto, las mediciones de su sensibilidad y especificidad
son sesgadas⁴. La biopsia sextante mediante la ETR produce
resultados falsos negativos en un 25% de los casos⁴.

Tratamiento del cáncer de próstata. El tratamiento es muy controvertido. La mayoría de estudios disponibles son observacionales y sus resultados se han de interpretar con cautela^{3,4}. Si bien es coincidente la opinión de optar por un tratamiento activo en la mayoría de casos, cada especialista se muestra partidario de la técnica relacionada con su propia especialidad¹³. También es generalizada la opinión de que tanto la prostatectomía radical, como la radiación externa o la braquiterapia se asocian a efectos indeseables mal aceptados por la población (disfunción sexual e incontinencia)⁴.

Traducción en la práctica clínica

Hoy por hoy no se dispone de una estrategia óptima de detección precoz del cáncer de próstata. La evidencia científica disponible es valorada de diferente manera por las instituciones, agencias de evaluación, sociedades científicas y guías de práctica clínica, como se observa en sus recomendaciones (tabla 2).

A pesar de que la mayor parte de las recomendaciones en nuestro medio apuntan a la no utilización de APE como test de cribado, la práctica clínica, como en otros campos, va por un camino distinto. Prueba de ello es que la mayoría de estudios en nuestro medio objetivan que el motivo principal de solicitudes de APE, y en un porcentaje muy elevado, es el cribado. La conducta de muchos médicos es añadir el APE a una solicitud de laboratorio por cualquier motivo, y una vez conocido el resultado plantearse qué hacer o, incluso en muchos casos, no hacer nada.

Solicitar un APE, ya sea por iniciativa del médico o a petición del paciente, requiere que éste sea informado de las connotaciones de la prueba: la probabilidad de diagnosticar un cáncer, de un falso positivo y la ansiedad que ello genera, de un falso negativo, así como la incertidumbre de este test en la reducción de la mortalidad. La mayoría de las sociedades que recomiendan este cribado ponen como condición que el paciente sea muy bien informado. Resultados de un ensayo clínico muestran que cuando el paciente está informado se reduce la proporción de varones que deciden ser cribados mediante APE, aunque se mantiene una proporción considerable que prefieren realizarlo²⁰.

Bibliografía

1. Tannock IF. Eradication of a disease: how we cured asymptomatic prostate cancer. *The Lancet Oncology* 2000; 1: 17-19.
2. Unit of Descriptive Epidemiology at the International Agency for Research on Cancer. <http://www-dep.iarc.fr/>
3. Schersten T, Baile MA, Asua J, Jonsson E. Prostate cancer screening. Evidence synthesis and update. Statement of findings INHATA joint project. Vitoria-Gasteiz: Office of Health Technology Assessment (OSTEBA). Departament of Health Basque Government.
4. Barry MJ. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1373-1377.
5. Pedersen KV, Carlsson P, Varenhorst E, Lofman O, Berglund K. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population *BMJ* 1990; 300: 1041-1044.
6. Norming U, Gustafsson O, Nyman CR, Almgard L-E, Fredriksson A, Gustafsson G et al. Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer. Preliminary results from a study of a randomly selected population. *Acta Oncol* 1991; 30: 277-279.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997; 277: 1452-1455.
8. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1991; 38: 83-91.
9. Schröder FH, Bangma CH. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Br J Urol* 1997; 79 (Supl 1): 68-71.
10. Schröder FH. Screening and early detection of prostate cancer. <http://www.ttmed.com>
11. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M, Van Der Kwast TH, Schröder FH. Tumor characteristics in screening for prostate cancer with and without rectal examination as an initial screening test at low PSA (0.0-3.9 ng/ml). *Prostate* 2001; 47: 252-261.
12. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al. Design of the prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial Control Clin Trials 2000; 21 (Supl 6): 273-309.
13. Fowler FJ, McNaughton Collins M, Albertsen P, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 283: 3217-3222.
14. U.S. Preventive Services Task Force, 1999. <http://www.ahcpr.gov/clinic/uspstf/uspstfprca.htm>
15. The PSA test in early detection of prostate cancer, Feb 1995 (Reviewed: June 2000). Health Services Utilization and Research Commission. <http://www.hsusc.sk.ca/>
16. Alonso JM, Bellas B, Cierco P, Gálvez M, González J, Martín N et al. Prevención del cáncer. *Aten Primaria* 1999; 24 (supl. 1): 76-98.
17. Dalmau E. Pautes i recomanacions per a l'Associació Espanyola contra el càncer sobre la detecció sistemàtica del càncer de pròstata amb APE. Barcelona: Servei d'Epidemiologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i Centre Cochrane Iberoamericà, 2001.
18. The NHS Prostate Cancer Programme. <http://www.doh.gov.uk/cancer/pdfs/prostate.pdf>
19. Bonfill X, Dalmau-Matarrodon E, Wilt, T. Screening for prostatic cancer (Protocol for a Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software, 2001.
20. Volk RJ, Spann SJ. Decision-aids for prostate cancer screening. *J Fam Pract* 2000; 49: 425-427.